

平成20年度厚生労働科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）

分担研究報告3

構造相関活性（QSAR）ソフトによる感作性物質の予知予測の予備的検討

分担研究者	佐藤一博（福井大学医学部環境保健学）
主任研究者	日下幸則（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	青山公治（鹿児島大学医学部衛生学）
分担研究者	上田 厚（熊本大学医学部衛生学）
分担研究者	原田幸一（熊本大学医学部保健学科）
分担研究者	大槻剛己（川崎医科大学医学部衛生学）
分担研究者	柴田英治（愛知医科大学医学部衛生学）
分担研究者	竹下達也（和歌山県立大学医学部衛生学）
分担研究者	山下邦彦（ダイセル化学工業(株)評価解析センター）
分担研究者	土橋邦生（群馬大学医学部保健学科）
分担研究者	佐藤一博（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	皆本景子（熊本大学医学部衛生学）
分担研究者	梅村朋弘（福井大学医学部環境保健学）
分担研究者	田村太朗（福井大学医学部環境保健学）
研究協力者	宮川宗之（労働安全衛生総合研究所）
研究協力者	鹿庭正昭（国立医薬品食品衛生研究所）
研究協力者	吉田倫子（熊本大学医学部衛生学）

研究要旨：

環境意識の高まりにより有害物質そのものを作らないという「生産前対策」を究極の目標とする「グリーンケミストリー」なる分野が注目を集めている。これは、コンピューターソフト（QSAR ソフト）を用いて、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を立体構造式より知る（予測）必要がある。感作性物質の QSAR ソフトについてのアンケートを医療保健スタッフに行ったところそのニーズが潜在することがわかった。感作性物質に富士通（株）から QSAR モデルに関する情報を得つつ、皮膚気道感作性予測モデル作成することとした。

A. 研究目的

1. 感作性の構造相関活性(QSAR)ソフト開発

化学物質を生産前にその毒性を知る、コ

ンピューターよりその立体構造式より QSAR ソフトを使って判断する「グリーン・ケミストリー」が化学工業業界、製薬業界では注目を集めている。しかし、新し

い分野で感作性に関しては、ヨーロッパには存在するが我国には確立したものは無い。ましてや気道感作性を判断する QSAR ソフトは世界的にも稀有である。我国独自の感作性物質を判断する QSAR ソフトを開発することにした。

2. 職場での感作性物質との遭遇、QSAR ソフトの認識

感作性物質の QSAR ソフトを開発するにあたり、産業保健従事者が職場でどれぐらい感作性物質に遭遇しているかその管理状況はどうか、また化学物質の QSAR ソフトに対する認識の調査が必要である。

B. 研究方法

1. 感作性の構造相関活性(QSAR)ソフト開発

QSAR ソフト開発において我国で最も進んでいる富士通(株)バイオ IT 事業本部から情報を得ることとした(資料3)。こちらは、感作性物質とその分類(気道1群、気道2群(1)、気道2群(2)、皮膚1群(1)、皮膚1群(2)、皮膚2群(1)、皮膚2群(2))と CAS No.、コントロール群の CAS.No.を伝える。

2. 職場での感作性物質との遭遇、QSAR ソフトの認識

職場での感作性物質との遭遇、QSAR ソフトの認識を調べるため、産業保健従事者にアンケート調査を行った(資料)。

C. 研究結果

1. 感作性の構造相関活性(QSAR)ソフト開発

今年度皮膚感作性予測モデル開発に着手

した。来年度、気道感作性予測モデル開発に着手するとともに、皮膚感作性予測モデルの精度を上げる予定である。

2. 職場での感作性物質との遭遇、QSAR ソフトの認識

25名の北陸甲信越の産業保健従事者にアンケートしたところ、16名が職場で感作性物質に遭遇したことがあると答え、マスク等の作業管理、換気などの作業環境管理がされている場合が多かった。しかし、21名は QSAR ソフトについて聞いた事が無い、と答えた。

D. 考察

1. 感作性の構造相関活性(QSAR)ソフト開発

我国では初めての確立した感作性物質の QSAR モデルの開発は重要と思われ、今後とも開発を続け精度の高いものとする

2. 職場での感作性物質との遭遇、QSAR ソフトの認識

業界では注目されている QSAR ソフトも産業保健従事者の認識度は低く、職場で感作性物質に遭遇する事も多く、一層の啓蒙が必要と思われた。

E. 結論

項目1. 2. とも計画通り実施できた。

(資料 3)

グリーンケミストリーとADMEWORKS

Green Chemistry and ADMEWORKS

あらまし

化合物は人類の豊かな生活を支える必需品であるが、一歩間違えると環境汚染物質となる。この危険性を可能な限りゼロとすべく、工業的に生産される化合物は政府の様々な規制により厳しく管理されている。現在、文明の急速な発展に伴い地球上に生まれてくる新規化合物数は急速、かつ確実に増えており、各国政府の規制業務量が増大している。また、環境意識の高まりにより、企業にも従来のような生産第一主義の考えは許されなくなっており、新たな環境重視の生産が求められている。規制自体も項目数や種類などが増えて、徐々に強化されつつある。このような現状を打破する手法として、コンピュータによるQSAR（定量的構造-活性相関）の適用が国際的に検討されつつある。

本稿ではQSARに基づいた化合物毒性予測手法、および基本原理について簡単にまとめる。また、富士通と富士通九州システムエンジニアリングが共同開発した化合物毒性予測システム（ADMEWORKS）の説明と、グリーンケミストリーが究極の目標とする「生産前対策」の実現に向けた提案を行う。

Abstract

Chemical compounds are essential in sustaining human life. Certain compounds may become environmental pollutants, however, should a wrong step be taken. To minimize this risk, governments strictly regulate the commercial production of chemical compounds. Along with the rapid development of today's modern civilization, the growing number of new chemical compounds being created is augmenting governmental restrictions in every country. Greater environmental awareness is also prompting companies to alter conventional production-oriented strategy toward new policies with environmental protection in mind. Stricter regulations have also been gradually enacted to address the growing number of regulatory items and types. One approach toward moving beyond the status quo — the application of computer-aided Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR) — has been internationally reviewed. This paper briefly summarizes the basic principle of the QSAR-based method of predicting the toxicity of chemical compounds. It also describes ADMEWORKS, the chemical compound toxicity prediction system developed by Fujitsu and its subsidiary, Fujitsu Kyushu System Engineering Ltd., and offers suggestions for achieving preproduction measures, the ultimate goal of "Green Chemistry."



湯田浩太郎 (ゆた こうたろう)
計算科学技術センターバイオIT開発
室 所属
現在、ゲノム、蛋白質、化合物関連研
究開発支援システムの構築およびサ
ポートに従事。



北島正人 (きたじま まさと)
(株) 富士通九州システムエンジニ
アリングCAD/CAM統括部 所属
現在、ライフサイエンス関連システ
ム構築およびサポートに従事。



Jose Martin Cilo
(株) 富士通九州システムエンジニ
アリングCAD/CAM統括部 所属
現在、ライフサイエンス関連システ
ム構築およびサポートに従事。

まえがき

人類の豊かな生活を維持するために化合物は不可欠であるが、一方で化合物は環境汚染のほとんどに関与していることも事実である。このように、環境汚染の原因となることの多い化学分野では伝統的に様々な環境汚染防止対策がとられてきた。

最近まで化合物は近代的な生活をするための必需品であり、大量かつ安価な生産と安定供給が最優先事項であった。このために環境問題への対応は生産が前提であり、生産結果として発生する廃棄化合物などの無毒化を行うことで環境を汚染しないという後処理的な「生産後対策」を基本として対応してきた。

近年、環境意識の高まりにより「グリーンケミストリー」⁽¹⁾なる分野が市民権を得つつある。このグリーンケミストリーでは汚染物質そのものを作らないという「生産前対策」⁽²⁾を究極の目標としている。

この「生産前対策」を実現するためには、化合物生産前に対象化合物の種々毒性を知る（予測）ことが必要となる。この化合物毒性予測にコンピュータが利用され始めている。単に化合物毒性予測が可能ということだけではなく、大量化合物の高速予測が可能であり、新規化合物のみならず、既存化合物の化合物毒性予測も可能となる。

富士通では、コンピュータによる化合物毒性予測の重要性と適用分野の拡大を考慮し、化合物毒性予測のみを行うシステム（ADMEWORKS）を開発した。また、本システムと連携し、予測に必要な予測モデルを定量的構造-活性相関（QSAR）手法に基づいて作成するシステム（ModelBuilder）も開発した。以下に、これらシステムの内容と基本原理について簡単にまとめる。

QSARに基づく化合物毒性予測システム概要

● 化合物毒性予測システムの基本的手法

コンピュータによる化合物毒性予測手法として最も広範囲に実施されている手法としては、創薬分野で展開されてきた定量的構造-活性相関⁽³⁾（QSAR：Quantitative Structure-Activity Relationships）がある。これは、多変量解析・パターン認識などのデータ解析手法を⁽⁴⁾基本として展開される。

● 時代の変化と毒性評価実験実施上の問題点

時代が進み、文明が発達することで環境問題に関する状況も大きく変化している。

【毒性評価実験実施上での厳しさの増大】

化合物の毒性評価実験は時間と手間と費用のかかる作業であり、実験施設も限られてくる。また、動物実験といえども、動物保護という観点から高等動物の利用は困難（とくにヨーロッパ）になりつつある。

【化合物の種類・数の増大と既存化学物質の問題】

技術の進歩により、新規化合物の種類や数は急激に増大している。これらの新規化合物について様々な毒性試験を実施することは物理的に不可能となりつつある。このほか、毒性試験がなされずに市場に出回っている既存化学物質（数万化合物あるとされる）への対策も急務となっている。

【化学物質規制上での変化（規制の強化と国際化対策の必要性）】

現在、化合物の「生産後対策」を行うべく様々な規制がかけられている。日本政府により規制されている毒性の種類、関連省庁、法規制名、対象化成品リストの一部を図-1に示した。企業活動をするためにはそれぞれの法規制に従って対象化合物や化成品に関する様々な情報を申請し、申請後の管理が求められる。さらには生産や物流の国際化に伴い、国ごとに異なる（EUの規制はデータ優先主義をとり、最も厳しい内容となっている）法規制の管理が重要となっている。この扱いを間違えれば単に輸出入ができないだけでなく、企業として大きな損失を被ることになる。

毒性の種類	関連省庁	法規制名	規制対象化合物群
生体毒性	環境省	薬事法	医薬
生態毒性	厚生労働省	食品衛生法	農薬
環境毒性	文部科学省	化審法	一般化成品
	経済産業省	毒物および劇物取締法	・香料
	農林水産省	労働安全衛生法	・添加物
		パーゼル法	・顔料
		PRTR法	・液晶
		MSDS法	・その他
		土壌汚染対策法	
		廃棄物処理法	
		水質汚濁規制法	
		製造物責任法	
		家庭用品規制法	
		その他	

図-1 毒性関連規制の広がり

Fig.1-Growing importance of toxicity assessment.

【QSAR適用による毒性評価・管理】

上記諸問題を従来手法や概念のままでは解決することは事実上不可能である。これらの問題を一気に解決する手法としてコンピュータの利用、とくにQSARの適用と化合物毒性予測が注目されている。

コンピュータによるQSAR適用での最大の利点は大量化合物の高速処理にある。極めて多数の化合物の扱いと、複数の毒性に関する予測を簡単に実行することが可能となる。また、構造式があれば化合物毒性予測可能であり化合物合成の必要がないことも大きな利点であり、毒性以外の種々特性〔例；ADME（薬物動態）、化合物の物性、薬理活性、ほか〕なども予測可能である。

業務的には、構造-毒性相関研究、毒性のランク付け、実験データの整合性チェック、関連データの収集・整理など様々な分野・業務で適用される。また、化合物開発段階で化合物毒性予測を行うことで、毒性化合物生産の道を絶つことが可能となる。すなわち、グリーンケミストリーの最終目標である「生産前対策」が、単なる夢ではなく現実のものとなる。

● グリーンケミストリー（「生産後対策」から「生産前対策」を目指す21世紀の化学）

【グリーンケミストリーとQSAR】

グリーンケミストリーは、1990年代初頭に米国環境保護局〔米国EPA（Environmental Protection Agency, USA）〕により提案された言葉で、「生産優先の化学から、環境を守りつつ社会の発展に貢献する化学を目指す」という基本理念に基づく化学の新しい分野である。したがって、グリーンケミストリーのキーワードは「予防による環境問題解決」であり、究極的には「生産前対策」を実現することである（図-2）。

このグリーンケミストリーを支える有力な手法としてコンピュータによるQSARの適用、この延長としての化合物毒性予測がある。

【化合物毒性予測適用分野の広がりと関連予測（ADME（薬物動態および物性））業務の立ち上がり】

化合物毒性予測は環境関連分野のみならず、製薬分野でも急激にその重要性が増大している。最近では化合物毒性予測のみならず、新薬開発失敗を避ける観点で近年特に注目されてきたADME（薬物動態）予測や化合物の物性予測などにおいても利用されつつある。

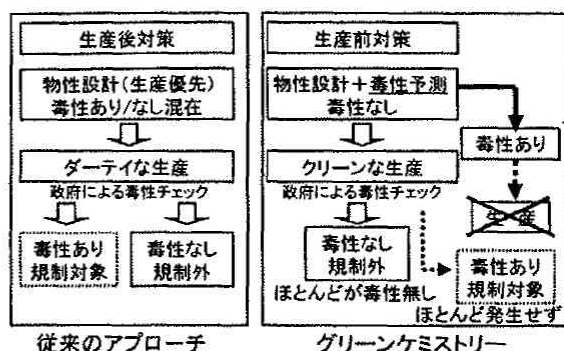


図2 生産後規制から生産前規制を目指すグリーンケミストリー

Fig.2-Green chemistry is shifting focus from post-manufacture assessment to pre-manufacture assessment.

以上、化合物毒性予測市場は環境分野のみならず製薬分野でも急速に拡大し、新規市場が大きく育ちつつある。上記観点から著者らは、毒性・ADME・物性予測システムの独自開発と早期市場投入を目指し、2002年度下期から開発を開始した。

化合物毒性予測実施上での基本技術

● 2種類の化合物毒性予測手法と予測能力比較

化合物毒性予測には多変量解析・パターン認識によるアプローチと人工知能によるアプローチの2種類がある。どちらのアプローチが望ましいかに関してAmes変異原性試験データを用いた予測能力の比較試験を実施した結果が発表されている⁵⁾。その結果は、多変量解析・パターン認識によるアプローチが73%で、人工知能によるアプローチが64%であった。このように約10%の差異が出ていることから、著者らは多変量解析・パターン認識によるアプローチを採用した。

● 多変量解析・パターン認識による化合物毒性予測

多変量解析・パターン認識による化合物毒性予測の基本原則と、予測の流れを図-3に示した。化合物毒性予測の基本原則は情報等価原理である。すなわち、化合物構造と毒性間に存在する構造-毒性相関情報は、化合物毒性予測時に用いたパラメータ群が保有する情報と内容的に等価であると考えられる。したがって、構造-毒性相関解析時にはこのパラメータ群が有する情報の解釈を行う。予測を行うだけのときには、単純に予測モデル式を適用して、化合物の毒

性・ADME・物性予測を行う。

以下、図-3に従って実際の予測手順を追ってみる。

【手順1：構造式からパラメタ群の創出】

化合物構造式は最初に多様かつ多数のパラメタ（数値データ）群へと変換される。現在では、1個の化合物から数百～1千種類程度のパラメタを簡単に創出できる。ちなみに、Milano Chemometrics and QSAR Research Groupが開発したDRAGONソフトは1化合物から約1,400種類のパラメタを発生する^{(6),(7)}

【手順2：予測目的に即した情報を有するパラメタセットの選択（特徴抽出）】

化合物構造式より最初に創出されるパラメタの大部分は、予測目的である毒性と何の関係もない無相

関なものである。したがって、これら多数のパラメタ群から目的毒性と相関の高いパラメタ群のみを取り出す（特徴抽出）ことが必要であり、この過程が予測信頼性の高い予測モデルを構築するために最も重要なステップとなる。

最終パラメタ群が決定されれば、このパラメタ群を用いて予測モデル式を構築する。

【手順3：予測モデルを用いた予測の実施】

構築された予測モデルに予測対象化合物のパラメタを代入することで化合物毒性予測を行う。

● 予測を行う上での留意点

統計的な分類手法に基づく予測を行う上で最も大事なことは、予測結果が真に意味を持つものか、全く意味のないものであるかを常に意識することである。

【分類の基本概念（パターン空間の発見）】

2クラス分類（毒性あり・なし）を例に取り、分類原理と用いられるパラメタと分類手法との関係について図-4に従って述べる。

サンプル（毒性：A、非毒性：N）化合物は M 個のパラメタで構築される M 次元空間上に分散している。 M 個のパラメタが、毒性・非毒性を分ける情報と無関係のとき、サンプルは M 次元空間上に無秩序に分散し（図-4（a））、線形判別関数で2分割することは不可能である。一方、パラメタが毒性・非毒性の分類情報と何らかの相関があるとき、サンプルは図-4（b）のように線形判別関数（実線）を

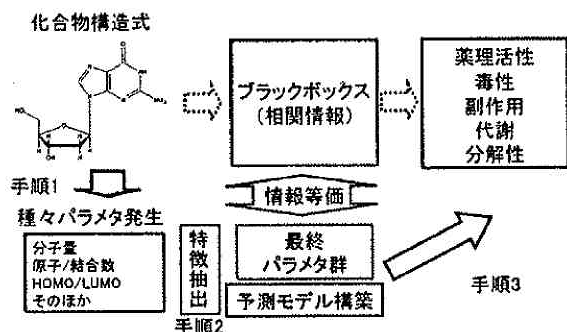


図-3 多変量解析・パターン認識適用による化合物毒性予測の基本原理と、毒性予測の流れ

Fig.3 Basic principles and a flow of toxicity prediction by multivariate analysis and pattern recognition.

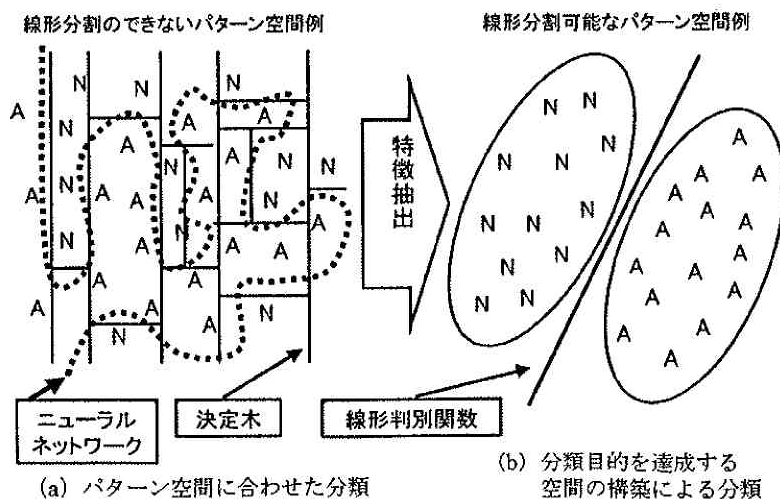


図-4 パターン空間に合わせた分類とサイエンス的根拠に基づく分類
Fig.4 Classification based on pattern space and scientific theory.

はさんで両側に毒性および非毒性化合物が分布している。化合物毒性予測はこのときの線形判別関数を用いて行われる。

【サイエンスに基づく予測と単純予測】

化学データ解析が単純なアンケート解析と決定的に異なる点は、サイエンス的な基本に基づいたデータ解析が行われることである。化合物毒性予測はサイエンスに従って行われるべきである。したがって、化合物毒性予測を行う場合は、その分類・予測過程にサイエンスが十分に盛り込まれていることが重要である。

例えば良好な分類・予測率が得られたとしても、毒性と関係のない無秩序な空間（図・4（a））の分類から得られた結果はサイエンスとは無縁である。化合物毒性予測の本質は図・4（b）のような「目的毒性に従った空間の発見」であり、与えられた空間の単なる分類は毒性予測自体を混迷に落とす可能性が高い。

最近では特徴抽出を完全に行わないでニューラルネットワーク（図・4（a）の点線）や決定木（図・4（a）の格子による分類）などの強力な分類手法を利用することが多い。この場合は与えられたパターン空間に合わせた分類・予測であり、図・4（b）のようなサイエンス的に意味ある空間の発見に基づく予測にはなりえないので、本分野での適用には注意が必要である。

化合物毒性予測システム構築上での留意点と要求事項

● システム構築前の情報収集

富士通では過去数年にわたり外国で構築された化合物毒性予測システム、および化学データ解析支援システムの代理店販売を行ってきた。この間、貴重な意見や改良要望などを多数頂いた。お客様からの直接の意見は現状システムの利点、欠点、限界を知る上で非常に参考になり、さらにはお客様の考えや要望事項などを知る上で極めて重要な情報源となった。ややもするとシステム開発側の論理に偏りがちで、作ることだけに集中しがちな著者らにとり、これらの生きた情報はシステム構築上極めて有意義であった。

● システム開発上での考慮事項

今回のシステム開発において特に参考となり、その要求機能実現に向けて注意深く検討した項目を以

下に列挙する。

- (1) 予測機能と解析機能の分離
- (2) 即応性（システム導入当日からの毒性予測実施）
- (3) 自社データの有効利用（独自予測モデルの構築）
- (4) 業務形態の異なる様々な分野の研究者への対応（実験系研究者、解析系研究者、情報系研究者）
- (5) ネットワーク利用による予測業務の効率化

【機能単位でのシステム分割と構築】

要求事項を実現すべく検討した結果、通常は一つのシステムで行われる予測業務を2分割し、それぞれ「予測専用システム：ADMEWORKS」および「予測モデル構築/QSAR解析システム：ModelBuilder」として開発することとした。両システムは業務的に互いに独立して使用されるが、予測モデルを共有することで連携する（図-5）。これにより上記（1）の要求項目が実現される。また、予測専用システムに既存の予測モデルを内蔵させることで、何の準備もなくシステム導入と同時に毒性予測可能である。すなわち、（2）の即応性を満たすことができる。

【独自予測モデルの構築と連携機能】

要求事項（3）に関しては、自社データを用いてModelBuilderで予測モデルを構築し、この予測モデルを用いてADMEWORKSで予測することで実現される。

【業務形態の異なる様々な分野の研究者への対応】

業務形態の異なる研究者への対応は、研究者の業

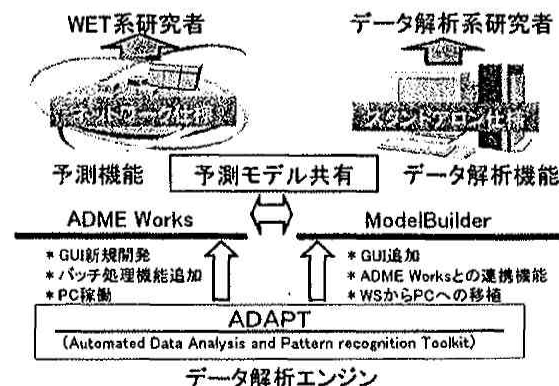


図-5 毒性予測システム基本構成
Fig.5-Basic structure of toxicity prediction system.

務内容や形態に従い、ADMEWORKSを実験系研究者専用システムとした。また、ModelBuilderはデータ解析研究者が利用するものとした。従来は一つのシステムで行われていたデータ解析・予測業務を二つのシステムに分けて構築した結果、業務形態・内容の異なる研究者がそれぞれベストの条件下で個別に研究を行うことが可能となった。

化合物データ管理、セキュリティ管理、システム管理などの業務を行う情報系研究者に関する配慮としては、データ、システム、セキュリティ管理負荷の軽減と、管理が厳格に行われるシステムを前提として考え、クライアントサーバ技術の導入による強力なデータおよびセキュリティ管理機能を実現した。また、クライアントにWebブラウザを利用することで、パソコン管理などの業務を大幅に減少させた。

【ネットワーク利用による予測業務の効率化】

業務上、化合物毒性予測は多数の研究者が様々な研究環境下で行う可能性が高く、このような場合はネットワーク上での利用が理想である。したがって、予測専門システムのADMEWORKSはWebクライアントサーバを基本としたネットワーク利用を前提として設計した。一方で、ModelBuilderはデータ解析専門家が利用するものであり、利用者が限定され、利用頻度も高くはない。このためにModelBuilderはパソコン上のスタンドアロンシステムとして設計した。

化合物毒性予測システムの基本構成と機能的特徴

開発した毒性予測システムの基本構成(ADMEWORKS, ModelBuilder, ADAPT)を図-5に示す。

化合物毒性予測の基本技術は多変量解析・パターン認識であるが、化合物毒性予測という特殊性を考慮することが必要である。すなわち、前述のように単純な分類・予測ではなく、予測プロセスにサイエンス的観点からのフィードバックを盛り込むことが重要である。このような観点を前提とし、かつ最新・最強の化合物毒性予測システムの構築を目指した。

●化学データ解析エンジン：ADAPT^{(8),(9)}

化学データ解析エンジンとしてADAPTシステムを採用した。本システムは、構造・活性・毒性・物性相関研究およびケモメトリクス研究支援システム

として最も著名なシステムであり、現在もジャース(Jurs)教授により改良が続けられている最強・最新のシステムである。本システムを用いた解析事例は多数発表されており、その研究範囲は構造・毒性相関を始めとして、薬理活性分野、ADME関連分野、種々物性・スペクトル予測分野^{(10),(11)}などの多岐に及んでいる。

●ADAPTシステムを基本とした新規システム構築

ADAPTは化学システムとしては稀有な25年以上の長い歴史を持ち、現在も開発が続いている。このために、最新・最強のデータ解析機能を有するという優れた側面と、開発当初のシステム制限事項をも併せ持つという弱点もある。さらに、Jurs研での研究目的用として開発されており、操作性やメンテナンス性に関する配慮はなされていない。したがって、Jurs研以外の研究者が利用することは極めて難しいシステムとなった。

今回のシステム開発では最新のコンピュータ技術をADAPTに盛り込み、機能面での全面的な改造を行った。開発当初からの制限事項を取り除き、化学データ解析を半自動的に行えるように強力なGUIを設計・構築し、Jurs研以外の研究者にも利用可能なシステムとした。また、プラットフォーム自体もワークステーションからパソコンに移行し、汎用性を持たせた。

●化合物毒性予測システム：ADMEWORKS

以下にADMEWORKSの機能的特徴を列記する。

- (1) 毒性、ADME、物性などの予測専用システムであり、化学データ解析機能は持たない。
- (2) 予測モデルを内蔵し、システム導入初日から簡単な操作で化合物の種々毒性、ADME特性、物性の予測が可能である。
- (3) ModelBuilderで構築された予測モデルを取り込むことで、ユーザ独自の予測モデルを用いた予測も可能である。
- (4) ADMEWORKSを社内LANなどのネットワークにつなぐことで、時間や場所を問わずに毒性予測可能である。
- (5) ADMEWORKSのクライアントはWebブラウザ(IE)上で稼働するので、システムインストールやパソコン管理などの必要はない。
- (6) 大量化合物のバッチ処理から個々の化合物の

対話的扱いを前提として設計した。

● 化学データ解析および予測モデル構築：
ModelBuilder

ModelBuilderは化学データ解析システムであり、解析エンジンはADAPTを基本とする。ADAPTは一般研究者には使用困難であるが、ModelBuilderを使うことでADAPTを意識することなく、簡単な操作でADAPTが持つ、最新かつ強力な化学データ解析を実施できる。

ModelBuilderを用いたQSAR解析、予測モデル構築などの全般にわたるGUI（操作、解析結果のグラフィック表示、ファイル連携など）設計に当たっては単なる操作性の改良のみならず、ADAPTの最大の特徴である強力な特徴抽出機能を最大限に生かすことのできる設計を心がけて設計した。

● SI業務やシステムサポート実施上での優位性

ADMEWORKSおよびModelBuilderともに富士通と富士通九州システムエンジニアリングが共同で開発する。したがって、代理店販売を行っていた時は実施困難であった既存システムへの組み込みなどのSI（システムインテグレーション）作業や、きめ細かなシステムサポートなどの点で外国製品に比較して極めて優位に仕事を行うことができる。すなわち、お客様の様々な要求に即断・即決で答えることが可能である。

予測モデルの構築

ADMEWORKSはシステム内に既存の予測モデルを備えている。現在、毒性関連2種類、ADME関連1種類、物性関連1種類の総計4種類の予測モデルを組み込んでいる（図-6）。

● 予測モデルと関連機能

- (1) 発癌性予測モデル：NTP（Rat/Male）データ⁽¹²⁾
- (2) Ames変異原性試験⁽¹³⁾予測モデル
- (3) チトクロームP450代謝予測

予測モデル構築に用いたデータは、クロアチアZagreb大学のS. Rendic教授が構築したP450文献データベース^{(14),(15)}より抜粋した。

(4) 溶解性予測

本予測モデルは線形重回帰式となる。したがって、溶解性があるか、否かという分類結果ではなく、溶解性の値そのものが予測値として算出される。

毒性関連：

- ◇発ガン性予測モデル（Rat/Male）
NTP（The National Toxicology Program）データの利用
- ◇Ames変異原性試験予測モデル
国立医薬品食品衛生研究所殿との共同研究

ADME関連：

- ◇P450酸化酵素に対する予測モデル（CYP3A4）
Zagreb大学、レンディッチ（Rendic）教授の
P450文献データベース

物性関連：

- ◇溶解性予測
MERCK INDEX上の1000化合物より400化合物選択

図-6 ADMEWORKSが備える予測モデル（2003年9月）
Fig.6 Prediction models used by ADMEWORKS (2003, September)

(5) そのほかの予測およびパラメタ創出機能

今後の予定として、毒性関連およびADME関連予測モデルの追加、および創薬分野で注目されているリビンスキーパラメタ⁽¹⁶⁾の創出機能を予定している。

以上、組み込まれている予測モデルおよび関連機能に関して簡単にまとめた。より詳細な情報に関しては参考文献を参照いただきたい。

化合物毒性予測のグリーンケミストリーへの提案

化合物毒性予測を化合物開発初期段階で活用することで、毒性化合物自体の生産を絶つ（図-2）ことが可能となる。これにより、グリーンケミストリーが目指す究極の環境対策である「生産前対策」が実現する。

● 化合物開発段階での化合物毒性予測の適用

新機能化合物の開発段階で化合物毒性予測を行い、毒性がないと予測された新規化合物のみを対象として化合物開発することで、毒性化合物の合成機会を絶つことができる。すなわち、化合物毒性予測を化合物の研究開発段階で実施することでグリーンケミストリーの究極目標である「生産前対策」を実現することができる。

● 企業サイドと規制サイドでの毒性情報共有

環境対策には国と企業との緊密な連携が重要である。この意味で国と企業が化合物毒性に関し常に同じ情報を共有することが望ましい。登録済み化合物の情報共有は情報公開などで既に実現済みであるが、これは「生産後対策」である。グリーンケミストリーが目指す「生産前対策」を実現する上での情報

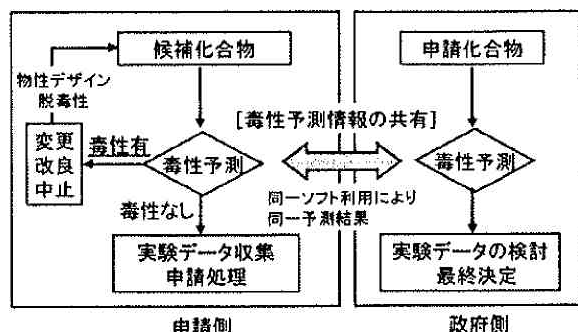


図-7 企業サイドと政府サイドでの毒性情報共有
Fig.7-Toxicity information sharing between corporations and the government.

共有は申請登録以前の化合物に関する情報共有である。この場合の情報共有は企業と規制サイドで同じ予測システムを共有することで簡単に実現される(図-7)。

企業サイドで化合物毒性予測システムを用いて毒性化合物を作らなくすると同時に、登録申請を受ける政府側でも同じ予測システムを用いて化合物毒性をチェックする。これにより企業側と政府側とで化合物毒性に関する情報を共有することができる。したがって企業は化合物申請前に、政府側の化合物毒性予測システムの予測結果をあらかじめ知ることができる。予測のみで国の化合物毒性が決定されることはないが、政府側との情報共有により、企業は毒性なしと予測された化合物を優先して開発し、申請する環境が整う。また、予測上無毒候補化合物のみが登録されることで、新規化合物関連の規制業務も効率良く実施可能となる。

む す び

本稿ではグリーンケミストリーと化合物毒性予測との観点でまとめた。同時に、コンピュータによる化合物毒性予測の基本と、富士通および富士通九州システムエンジニアリングが共同開発した化合物毒性予測システム(ADMEWORKS, ModelBuilder)の概要について簡単にまとめた。

化合物毒性予測自体は本稿でまとめた利用目的以外にも様々な目的に適用可能であり、適用範囲は広い。例えば、毒性実験データの信頼性チェック、実験が極めて実施困難な毒性と、その簡易試験法との相関性チェック、ファクトデータベースのデータ

補完など多様な利用パターンが考えられる。これらの実施には予測率の更なる向上や様々な工夫が必要であるが、予測を行わない実験のみのアプローチでは実施困難な内容である。

環境に関する考えが、生体だけを対象とした「生体毒性」から、生命体(動植物)が生存する生態系での毒性、「生態毒性」を考えるように変化しつつある。環境省ではこの変化を受けて化審法を改正⁽¹⁾し、新たに生態毒性試験を追加している。したがって、今後はこのような生態毒性に関する予測も重要になる。この新たな試験項目追加は、2002年9月の環境大臣からの諮問に対する中央環境審議会の報告「今後の化学物質の審査及び規制の在り方について(答申)」に従ったものである。この答申では、「環境分野においても今後は定量的構造-活性相関(QSAR)の活用について検討する必要がある」と勧告している部分があり、環境問題へのQSAR適用は極めて重要な課題となりつつある。

今回開発したシステムの基本は定量的構造-活性相関(QSAR)研究支援システムであるADAPTを基本としており、これを化合物毒性予測に適用したものである。ADMEWORKSは予測専用システムであるが、ADMEWORKSと連携するModelBuilderは機能的に定量的構造-活性相関(QSAR)研究支援システムである。今後は、化合物毒性予測のみならず、毒性自体の発現要因を追求する構造-毒性相関研究も重要になる。毒性発現の本質的要因が解明されれば、毒性コントロールを予測ではなく論理的に行うことが可能となる。このような要求に答えるシステムとするべくADMEWORKSは予測モデルの種類と質の面で強化する。またModelBuilderは化学データ解析システムとして今後とも機能強化し、さらにGUIを改良して多くの研究者が利用できるシステムとするべく努力する。同時に、多くの研究者の方々の率直な意見などを参考にしながら継続的に改良を続ける予定である。

参 考 文 献

- (1) 米国EPA (Environmental Protection Agency) のグリーンケミストリーに関するホームページ、
<http://www.epa.gov/greenchemistry/>

- (2) 岡山理科大学工学部ハイケムプロセス大寺研究室
グリーンケミストリー関連ページ.
<http://www.ous.ac.jp/DAC/otera/gc2.html>
- (3) C. Hansch and T. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 86, 1616 (1964).
- (4) K. Yuta and P. C. Jurs : Computer-Assisted Structure-Activity Studies of Chemical Carcinogens: Aromatic Amines. *J. Med. Chem.*, 24, p.241 (1981).
- (5) N. F. Cariello et al. : Comparison of the computer programs DEREK and TOPKAT to predict bacterial mutagenicity. *Mutagenesis*, 17, p.321 (2002).
- (6) DRAGON: an application for the calculation of molecular descriptors developed by the Milano Chemometrics and QSAR Research Group.
<http://www.disat.unimib.it/chm/Default.htm>
- (7) U. Cosentino, G. Moro, D. Bonalumi, L. Bonati, M. Lasagni, R. Todeschini, and D. Pitea : A Combined Use of Global and Local Approaches in 3D-QSAR. *Chemometrics & Intell. Lab. Syst.*, 52, p.183 (2000).
- (8) A. J. Stuper, W. E. Brugger, and P. C. Jurs : Computer Assisted Studies of Chemical Structure and Biological Function. Wiley-Interscience, NEW YORK, 1979.
- (9) ジャース (Jurs) 研究室ホームページ.
<http://research.chem.psu.edu/pcjgroup/index.html>
- (10) J. R. Serra, E. D. Thompson, and P. C. Jurs : Development of Binary Classification of Structural Chromosome Aberrations for a Diverse Set of Organic Compounds from Molecular Structure, *Chem. Res. Tox.*, 16, p.153 (2003).
- (11) S. J. Patankar and P. C. Jurs : Classification of HIV Protease Inhibitor Toxicity Using Radial Basis Function Neural Networks. ACS Meeting, New Orleans, LA, March, 2003.
- (12) 米国NTP (National Toxicology Program) の発ガン性データ公開サイト.
<http://ntp-server.niehs.nih.gov/htdocs/pub.html>
- (13) B. N. Ames, J. MacCann, and E. Yamasaki : Methods for detecting carcinogens and mutagens with the Salmonella/mammalian-microsome mutagenicity test. *Mutat. Re.*, 31, p.347 (1975).
- (14) ヒトP450代謝データベースのホームページ.
http://www.gentest.com/human_p450_database/index.html
- (15) S. Rendic and F. Di Carlo : Human Cytochrome P450 Enzymes: A status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metabolism Reviews*, 29, p.413 (1997).
- (16) C. A. Lipinski : drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *J. Pharmacological and Toxicological Methods*, 44, p.235 (2000).
- (17) 環境省 報道発表資料 (平成15年3月7日).
<http://www.env.go.jp/press/press.php3?serial=3965>